Aus der Universitätskinderklinik Tübingen
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. K. Betke

Vergleichende Untersuchung der Immunglobuline $_{y}$A und $_{y}$M bei Kindern mit auffallend großen Thymusschatten und entsprechenden Normalkontrollen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
FRANZ JEHS
aus Kattowitz

1969

Aus der Universitätskinderklinik Tübingen
ehemaliger Direktor: Prof.Dr. K.Betke

Vergleichende Untersuchung der Immunglobuline γA und γM bei Kindern mit auffallend großen Thymusschatten und entsprechenden Normalkontrollen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

F R A N Z J E H S

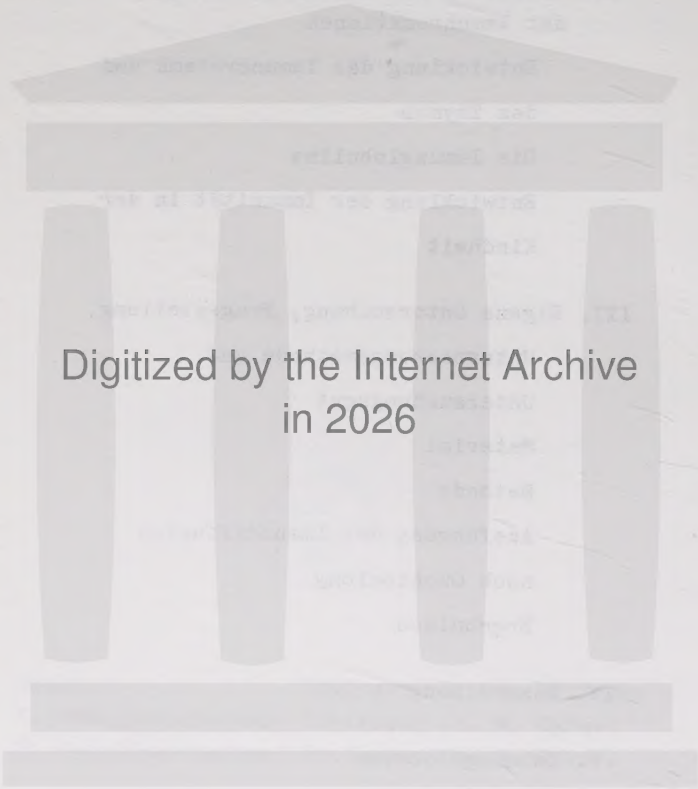
aus Kattowitz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. W. Graumann
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Marget
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Kossel

I N H A L T

I.	Einleitung	1
II.	Bedeutung des Thymus im Rahmen der Immunreaktionen	3
	Entwicklung des Immunsystems und des Thymus	4
	Die Immunglobuline	7
	Entwicklung der Immunität in der Kindheit	8
III.	Eigene Untersuchung, Fragestellung	10
	Untersuchungsmethode und Untersuchungsgut	11
	Material	13
	Methode	13
	Ausführung der Immundiffusion nach Ouchterlony	15
	Ergebnisse	18
IV.	Besprechung	20
V.	Zusammenfassung	22
	Tabellen	24
	Literaturverzeichnis	34


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0081

I. EINLEITUNG

MILLER hat 1961 die Funktion des Thymus als ein primäres Immunitätsorgan beschrieben. Diese Ergebnisse wurden kurze Zeit später von anderen Arbeitsgruppen bestätigt und ergänzt (M. BURNET, R.A. GOOD, B.H. WAKSMAN, N.L. WARNER, H.R. WOLFE, SHERMAN, DAMASHEK u.a.). All diese Ergebnisse stützen sich ganz überwiegend auf tierexperimentelle Untersuchungen, die an Mäusen, Kaninchen, Hühnern, Hunden, Hamstern und Ratten vorgenommen wurden.
Beim Menschen gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die mit dem Thymus in Zusammenhang stehen oder mit ihm in Verbindung gebracht werden. Man spricht dann von einem primären Thymussyndrom und versteht darunter ein gemeinsames Auftreten von Thymusveränderungen und bestimmten anderen Erkrankungen. So liegt beispielsweise bei der hereditären lymphoplasmocytären Dysgenesie (COTTIER 1958, HITZIG und WILLI 1961) oder auch AMS vom "Schweizer Typ" genannt (BARANDUN 1959), eine seltene familiäre, angeborene Thymusaplasie vor. Auch aus dieser Erkrankung geht hervor, daß ein Zusammenhang zwischen Thymus und Gammaglobulinen besteht, denn diese Kinder weisen eine hochgradige Lymphopenie und eine Hypo- bis Agammaglobulinämie auf. Hier ist wohl von vornherein eine Antikörperbildung nicht möglich. (M. BÜCHNER und G. GEHRMAN). Am häufigsten ist die Myastenia gravis mit Thymusveränderungen vergesellschaftet und zwar nach CASTLEMAN in 80% der Fälle. Davon stellen 60 - 70% eine Thymushyperplasie und 10 - 15% ein Thymom dar. Heute gehen die Ansichten wohl dahin, daß die Begleiterkrankungen beim primären Thymussyndrom, wenn man von der Agammaglobulinämie absieht, wahrscheinlich Autoimmunkrankheiten darstellen (BURNET 1962, MILLER 1962). Zuweilen werden Agammaglobulinämien bei benignen Thymomen und nach Thymektomie beobachtet (L. MAC LEAN et.al., J. GAFNI, D. MICHAELI, H. HELLER, D. ADLER und G. GEHRMAN). Diese Erkrankungen jedoch waren nicht Gegenstand unserer Untersuchungen, sondern der im Säuglingsalter oft auffallend große Thymus, die sogenannte "Thymushyperplasie,"

d.h. die röntgenologische Verbreiterung des Mittelschattens im Bereich des Thymus. Ein sehr großer Thymus kann mit Sicherheit nur autoptisch nachgewiesen werden. Beim Lebenden muß man sich mit dem röntgenologischen Nachweis begnügen, der aber eine möglichst gleichbleibende exakte Aufnahmetechnik voraussetzt.
Die Hyperplasie der Thymusdrüse erscheint nach dem klinischen Eindruck nicht selten mit einer verminderten Abwehrkraft gegen Infekte verknüpft. Die allgemeingültige Ansicht lehnt jedoch eine solche Korrelation ab. Eine extreme Größenvariation des Thymus läßt aber eine klinisch faßbare Auswirkung auf die immunologische Situation des Organismus besonders beim Säugling vermuten, ob es sich nun um ein besonders kleines oder auch großes Organ handelt.
Unser Arbeitskreis (MARGET, HECKER, FUNCK, SCHAHBASIAN) hat sich in jüngster Zeit mit diesem Problem befaßt. FUNCK hat folgendes festgestellt:
Bei immunelektrophoretischen Untersuchungen von Kindern mit vergrößertem Thymus in verschiedenen Altersgruppen, im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollgruppen, stellte sich heraus, daß die Gammaglobulinfraktion γ G bei einem Drittel der Kinder mit großem Thymus, die Fraktion γ A und γ M dagegen bei zwei Drittel von ihnen vermindert sind oder sogar fehlen. Diese gestörte Immunglobulinbildung spricht wohl für eine funktionelle Störung des Organs (FUNCK). MARGET deutete diese Vergrößerung als kompensatorische Hyperplasie. Aufgrund dieser Voruntersuchung haben wir uns entschlossen, weitere Untersuchungen anzustellen. So hat SCHAHBASIAN das Schicksal von Säuglingen mit röntgenologisch nachgewiesenem großen Thymusschatten untersucht, und HECKER hat den Anstieg von Antikörpern gegenüber ubiquitär auftretenden Keimen verfolgt.

II. BEDEUTUNG DES THYMUS IM RAHMEN DER IMMUNREAKTION

Die gehäuft anfallenden experimentellen Befunde der letzten Jahre, auf die deshalb kurz eingegangen werden muß, haben zwei Aspekte der biologischen Bedeutung des Thymus klar hervortreten lassen: seine Rolle als Schrittmacher im Aufbau und Wiederaufbau der lymphatischen Strukturen und seine innige Verflechtung mit den Immunreaktionen des Körpers. Damit eine normale Funktion des immunologischen Systems gewährleistet ist, ist ein intakter Thymus während des foetalen Lebens und auch im späteren Leben erforderlich (MILLER 1961, JANKOVIC et.al. 1962 und GOOD und Mitarbeiter 1962). Darüberhinaus ist eine ausreichende Menge von immunologisch kompetenten, lymphoiden Zellen notwendig, die in den Lymphfollikeln der Lymphknoten des Darmes und der Milz vorkommen (GITLIN et. al.). Für den Aufbau einer normalen Immunreaktion ist der Thymus in zweierlei Hinsicht wichtig. Aus Versuchen, die METCALF, CROSS und Mitarbeiter mit Mäusen anstellten, geht hervor, daß Thymuszellen aus dem Thymus in andere Organe des Immunitätssystems auswandern und dort die Funktion von Immunzellen übernehmen können. METCALF (1958) hat einen Lymphocytose steigernden Faktor aus der Thymusdrüse isoliert und OSOBA, MILLER, LAW und andere haben die Beobachtung gemacht, daß Thymektomie durch Thymustransplantation auch dann voll kompensiert werden kann, wenn das Transplantat in einer zelldichten Kammer ist, die zwar Stoffaustausch, aber keine Auswanderung der Zellen gestattet. Somit ist also die Funktion des Thymus zweigleisig, einerseits als Produktion von Lymphocyten als Immunzellen für andere Organe und andererseits werden, wie in den letzten Jahren gezeigt wurde (Thymus, Ciba Fondation (1966), allein drei verschiedene Hormone erzeugt.

Entwicklung des Immunsystems und des Thymus (s. Schema)

PETERSON, GOOD u.a. unterscheiden ein "zentrales" und ein "peripheres" lymphatisches Gewebe. Als zentrales lymphatisches Gewebe bezeichnen sie das Gewebe, welches sich direkt vom Entoderm ableitet oder eng mit dem Entoderm verknüpft ist. Das andere lymphatische Gewebe, wie es in den Lymphknoten und der Milz vorkommt, wird als peripheres bezeichnet. Es gibt unterschiedliche zentrale lymphatische Gewebe, von denen jeweils ein peripheres lymphatisches Gewebe abhängig ist. Ein Typ des peripheren lymphatischen Gewebes enthält vor allem kleine Lymphocyten. Bei einer Auseinandersetzung des Organismus mit einem Agens vergrößern sich die kleinen Lymphocyten, teilen sich und bringen wieder weitere kleine Lymphozyten hervor (A Ciba Fondation Symposium 1966). Es ist verantwortlich für die Erkennung des Antigens und für den Mechanismus der zellulären Immunität (Spätreaktion, Transplantatabstoßung, Gast-gegen-Wirt-Reaktion). Diese Komponente des lymphatischen Gewebes stammt und ist, wie erwähnt, beeinflußt vom Thymus. Man bezeichnet es daher auch thymusabhängiges lymphatisches Gewebe. Entwicklungsgeschichtlich tritt dieses Gewebe am frühesten auf (PETERSON et.al.). Ein zweiter Typ des peripheren lymphatischen Gewebes enthält hauptsächlich pyroninophile Zellen und Plasmazellen, die für die Produktion des größten Teils der Immunglobuline verantwortlich sind. Man bezeichnet es auch das immunglobulinproduzierende System. Es leitet sich nicht vom Thymus ab, sondern von einem anderen zentralen lymphatischen Gewebe. Mit Sicherheit bekannt ist dieses Gewebe nur bei den Hühnern. Es ist die Bursa fabricii, welche die primordialen immunglobulinproduzierenden Zellen enthält (COOPER, PETERSON, SOUTH u. GOOD). Die der Bursa fabricii der Vögel analogen primären Immunitäts-organe sind beim Menschen möglicherweise die Tonsillen oder die Peyerschen Plaques. Dazu ist zu bemerken,

daß auch beim Huhn der Thymus das entwicklungsgeschichtlich früheste Immunitätsorgan ist. Auch beim Küken liefert der Thymus die ersten reifen Immunzellen (COOPER, PETERSON, GOOD). Die vom Thymus auf Grund der Erkennung gesteuerte spezifische Abwehr von fremden Zellen bzw. von fremden Antigenen der Zellen wird nicht durch freie Antikörper, sondern durch an Immunzellen haftende Antikörper geleistet. Es ist die allergische oder Spätreaktion. Diese Reaktionsform genügt vielfach auch zur spezifischen Abwehr von Virusinfektionen. Entwicklungsgeschichtlich ist es die erste Stufe der Immunität.

Die zweite Immunitätsstufe umfaßt die von der Bursa fabricii oder analogen Organen gesteuerte Bildung freier Antikörper, welche insbesondere auch der spezifischen Abwehr bakterieller Infektionen dient. Die entwicklungsgeschichtliche Erstgeburtsstellung des Thymus und seine Funktion der Erkennung von genetisch "fremd" zeigen, daß die ursprüngliche Funktion des Immunitätssystems eben diese Erkennung des "nichtselbst" ist, das heißt, der Schutz des Individuums gegen genetisch fremdes Zellmaterial (GÜNTHER, O.).

Entwicklung des Immunsystems (nach GOOD)

Darm-wand	Thymus-epithel	Mesenchym	Lymphat. Gewebe	Thymusabhängigkeit
				Erkennungssystem
				Lymphocyten
				zelluläre Immunität
				verzögerte Allergie
				Transplantatabstoßung
				Gast-gegen-Wirt Reaktion
Darm-wand	Gewebe vom Bursa-Typ			Bursa-Typ-abhängigkeit
				immunglobulinproduzierendes System
				Keimzentren
				Plasmazellen
				Immunglobuline
				Antikörper

Die Immunglobuline

Unter dieser Gruppenbezeichnung verstehen wir die Eiweißkörper mit Antikörperspezifität. In der Hauptsache unterscheiden wir 3 Immunglobuline: das γ G, γ A und γ M-Globulin. In neuerer Zeit wurden noch andere Immunglobuline beschrieben, und zwar γ E und γ D (ISHIZAKA, ROWE u. FAHEY). Über ihre Bedeutung ist jedoch noch nichts Sicheres bekannt. 80 % der Serumantikörper des Erwachsenen, und zwar Antikörper gegen grampositive Bakterien, Virusantikörper und Antitoxine sind unter dem γ G-Globulin zu finden. Die bemerkenswertesten Eigenschaften des γ G-Globulins sind wohl der Transport durch die Plazenta und die Fähigkeit, die Komplementbindungsreaktion auszulösen (MERLER und ROSEN).

γ A-Globulin macht etwa 10 % der Antikörper im menschlichen Serum aus. Bis jetzt sind nur wenig spezifische Eigenschaften bekannt: Isohaemagglutinin, Antibrucella, Antidiphterie und Antiinsulin. In relativ großen Mengen wird γ A-Globulin in der Speicheldrüse, im Colostrum in der Tränenflüssigkeit und in der nasalen sowie bronchialen Sekretion gefunden. Sie haben auch hier Antikörpereigenschaften (MERLER und ROSEN). γ A-Globuline durchwandern die Placenta nicht. Das Vorhandensein dieser Antikörper im Serum von Allergikern bedingt möglicherweise die Fähigkeit, Hautempfindlichkeit zu übertragen, d.h. die Prausnitz-Küstnersche Reaktion auszulösen. Ein wesentlicher Anteil antiallergischer Antikörper scheint jedoch vom γ E-Globulin getragen zu werden (WIDE, BENNICH und JOHANSSON). 5 - 10 % aller Serumantikörper gehören zu den γ M-Globulinen. Sie enthalten Forssman- und Wassermann-Antikörper gegen O Antigene (Endotoxine) gramnegativer Bakterien. Wie die γ A-Globuline, so durchwandern auch die γ M-Globuline normalerweise die Placenta nicht. Die Produktion der Gammaglobuline findet in den Plasmazellen statt, wie COONS und seine Mitarbeiter mit der Immunofluorescenzmethode gezeigt haben. Dabei werden γ M-Globuline in Zellen

gefunden, deren endoplasmatisches Reticulum nicht so weit entwickelt ist, wie das reifer Plasmazellen. Sie werden auch lymphozytoide Plasmazellen (pyroninophile Zellen) genannt. Der Ursprung dieser Zellen ist in der phylogenetischen Entwicklung des Immunsystems älter. In Übereinstimmung damit gehen ja die γ M-Globuline im Entwicklungsschema und autogenetisch den anderen Immunglobulinen voraus (MARCHOLONIS und EDELMANN).

Entwicklung der Immunität in der Kindheit

Im Alter von etwa 10 - 12 Wochen enthält das menschliche Blut des Foeten Spuren aller wichtigen Proteine, die auch im Erwachsenenserum gefunden werden. γ -Globuline können im foetalen Blut zuerst im Alter von 3 - 4 Monaten festgestellt werden. Die Antikörper, die bei der Geburt im kindlichen Blut vorhanden sind, werden durch einen aktiven Mechanismus durch die Placenta auf das Kind übertragen. Die Übertragungsrate von γ G-Globulin auf das Kind ist größer als die von allen anderen Proteinen. Durch allmähliche Verdünnung und Katabolismus fällt der mütterliche γ G-Globulinspiegel des Kindes ab, und es beginnt mit der Produktion eigener Immunglobuline (GITLIN, KUMATE, URRUSTI und MORALES). Die Synthese der γ Globuline beginnt beim Kontakt mit infektiösem Agens und ist durch einen initialen Anstieg des γ M-Globulins charakterisiert. Dann tritt γ A-Globulin auf und schließlich γ G-Globulin, das allmählich die größte Fraktion der γ-Globuline wird. Das Gegenstück hierzu finden wir in der Morphologie des lymphatischen Gewebes, von dem die Immunglobuline herstammen. Lymphocyten im lymphatischen Gewebe erscheinen zum ersten Mal beim Foeten im Alter von 16 - 20 Wochen. Im extrauterinen Leben findet während der ersten 2 - 3 Monate eine schnelle Vergrößerung des lymphatischen Gewebes statt, unter stetigem Anstieg der Lymphocyten (JANEWAY). STIEHM und FUDENBERG fanden heraus, daß der γ G-Globulingehalt im Nabelschnurblut dem der Erwachsenen ähnlich ist, im Alter von etwa 3 Monaten seinen tiefsten

Stand erreicht und dann wieder allmählich ansteigt. Besonders in den 2 ersten Lebensjahren steigt der γ G-Globulinspiegel schnell an. Dann erfolgt ein relativ langsamer Anstieg, bis schließlich Erwachsenenwerte erreicht sind. γ M-Globulin kommt in geringen Mengen im Nabelschnurblut vor und hat den größten und schnellsten Anstieg nach der Geburt etwa bis zum ersten Lebensjahr. Bei einem Drittel der Neugeborenen kommen geringe Mengen γ A-Globulin im Nabelschnurblut vor. Der Anstieg des γ A-Globulinspiegels erfolgt während der Säuglingszeit und der Kindheit nur langsam. Erwachsenenspiegel von γ G- und γ M-Globulin werden im Alter von etwa 16 Jahren erreicht, während der γ A-Spiegel noch im frühen Erwachsenenalter ansteigt.
Eine Abweichung von dem normalen Antikörpermuster wird als Antikörpermangelsyndrom bezeichnet. Hier ist der Organismus nicht imstande, nach antigener Stimulation genügende Mengen humoraler Antikörper herzustellen oder sie in Zirkulation zu halten. Klinisch tritt das Antikörpermangelsyndrom unter dem Bilde einer erhöhten Infektanfälligkeit oder einer verminderten Infektresistenz gegenüber extrazellulär wachsenden Keimen auf (HITZIG u.a.).
In letzter Zeit sind viele Formen des Antikörpermangelsyndroms beschrieben worden. Nach PETERSON, COOPER und GOOD unterscheidet man hauptsächlich 7 wichtige Typen des Antikörpermangelsyndroms:

1) Kongenitale, geschlechtsgebundene rezessive Form (Bruton Typ)
2) Lymphopenische Form (Schweizer Typ)
3) Ataxia-teleangiectasia
4) Kongenital sporadische Form (nicht geschlechtsgebunden rezessiv)
5) Erwachsene, primär erworbene Form
6) sekundär erworbene Form
7) Transitorische, frühkindliche Form

Die Ursache dieser verschiedenen Formen des Antikörpermangelsyndroms sind sehr mannigfaltig.

III. EIGENE UNTERSUCHUNG
FRAGESTELLUNG

Die häufigste Veränderung der Thymusdrüse ist die sog. Hyperplasie. Die Ursache dieser besonders groß ausgebildeten Thymusdrüsen ist noch nicht geklärt. Neuere Untersuchungen machen das Wachstumshormon dafür verantwortlich. BIERICH et. al. haben durch Verabreichung von gereinigtem Wachstumshormon bei jungen Albinoratten eine kräftige Stimulation der Lymphopoese und eine beträchtliche Proliferation der lymphatischen Organe, einschließlich des Thymus und der Milz erreicht.

Im allgemeinen neigt man aber heute dazu, der Thymushyperplasie, abgesehen von der sehr seltenen thymusbedingten Einengung der Atemwege, keine pathogenetische Bedeutung zuzumessen.

Aus den in den vorhergehenden Kapiteln besprochenen phylogenetischen und physiologischen Facten heraus kann also geschlossen werden, daß, wie bei jedem anderen Organ, die differierende Größe des Thymus während der entscheidenden Entwicklungsperiode eine Bedeutung haben muß. Diese Vermutung wurde noch durch die orientierenden Untersuchungen FUNCKs wahrscheinlicher gemacht. FUNCK hatte nicht nur in der Immunelektrophorese häufig einen Immunglobulinmangel feststellen können, sondern auch eine auffällige Häufung von Infekten bei den betroffenen Kindern.

Um nun der Frage der Bedeutung einer auffallenden Thymusgröße im Säuglingsalter weiter nachzugehen, wurden folgende Fragestellungen aufgeworfen:

1. Ist bei weitgehend standardisierter Aufnahmetechnik die Thymusgröße überhaupt eine konstant feststellbare Eigenschaft des Organs oder ist sie, wie vielfach angenommen wird, außerordentlich wechselnd und von Infektionen abhängig?

2. Ist bei einer semiquantitativen Bestimmung (OUCHTERLONY) ein Unterschied der Immunglobuline zu Kindern mit "normalem" röntgenologischen Thymusbefund festzustellen?
3. Wenn ja, mündet dieser Befund evtl. bei einigen Kindern in einem Antikörpermangel-Syndrom in Form einer ausgeprägten Dysgammaglobulinämie?
4. Ist bei Kindern mit einem großen Thymus - und das würde gegen eine Funktionshypertrophie sprechen, soweit dieser indirekte Schluß überhaupt zulässig ist - eine geringere Antikörperbildung gegenüber ubiquitär auftretenden Keimen zu erwarten?
5. Unterscheidet sich das Schicksal der Kinder in den späteren Lebensjahren in irgendeiner Weise von dem der Säuglinge mit normal großem Mittelschatten?

Während die ersten 3 Fragen Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen sind, wurde zeitlich gleich, z.T. auch an gleichem Krankengut, von HECKER und von SCHAHBASIAN die Untersuchung zur Frage 4 und 5 durchgeführt.

Untersuchungsmethode und Untersuchungsgut

Wir haben 26 Säuglinge im Alter von 4, 5 - 22 Monaten untersucht, die bei den durchgeführten Röntgenaufnahmen eine beträchtliche Vergrößerung des Mittelschattens aufwiesen und stellten ihnen 23 Kinder in der gleichen Altersgruppierung mit röntgenologischem Normalbefund gegenüber. Wir haben die Säuglinge erst ab einem Alter von 4 Monaten untersucht, weil Probeuntersuchungen ergeben haben, daß bei unserer Methode γM- und γA-Globulin ab diesem Alter ohne Schwierigkeiten nachzuweisen sind. Außerdem dienten die Isoagglutinine als Anhaltspunkt (MARGET et.al.). Wir haben uns bei unseren Untersuchungen auf γA und γM-Globuline beschränkt, weil wir vor allem die Gammaglobuline erfassen wollten, die vom Säugling selbst gebildet werden. Eine Untersuchung über das Verhalten des γG-Globulins bleibt einer späteren Untersuchung vorbehalten.

Alle untersuchten Kinder entstammten der hiesigen Universitätskinderklinik und dem an die Kinderklinik angeschlossenen Säuglingsheim. Zur Diagnose der überdurchschnittlich großen Thymusdrüsen ist noch folgendes zu sagen: Die Ausmessung des Mittelschattens kann in unserem Falle nur den Wert einer "Verdachtsdiagnose" haben. Eine vergrößerte Thymusdrüse ist, wie erwähnt, einwandfrei nur autoptisch zu sichern. Eine weitere Schwierigkeit ist, daß man im Röntgenbild wohl die Breite, aber nicht die Tiefe einer Thymusdrüse bestimmen kann. Dazu kommt noch, daß eine Größenänderung einer klein entwickelten Thymusdrüse beim lebenden Kind verborgen bleibt, denn die Gewichte einer Thymusdrüse liegen zwischen 4 und 32 g. Deshalb muß man sich darauf beschränken, Kinder mit auffallend großem Thymusschatten, mit solchen Kindern zu vergleichen, bei denen höchstwahrscheinlich kein Thymusschatten vorhanden ist.

Unsere Diagnose einer vergrößerten Thymusdrüse stützte sich auf eine starke Verbreiterung im Röntgenbild, die allgemein in diesem Sinne gedeutet wird, vorausgesetzt, daß anderweitige Erkrankungen nicht in Frage kommen. So haben wir auf Kinder mit Rachitis und hypocalcämischen Zuständen verzichtet, weil bei ihnen ein vergrößerter Mittelschatten bekannt ist. Außerdem haben wir Kinder mit Herzfehler nicht berücksichtigt, weil bei ihnen die Beurteilung des Mittelschattens durch die cardial bedingte Verdrängung Schwierigkeiten bereitet. Wir haben weiter darauf geachtet, daß keines der Kinder kurz zuvor Gammaglobuline erhalten hatte oder unter Steroidtherapie stand. Um unsere Diagnose zu objektivieren, setzten wir die Breite des Mittelschattens ins prozentuale Verhältnis zur Gesamtbreite des Thorax in Höhe des Unterrandes der dritten Rippe bei etwa gleichem Zwerchfellstand.

Um Überlappungen zu vermeiden, haben wir aufgrund des Gesamteindrucks vieler in dieser Altersperiode angefertigten Röntgenaufnahmen die Thymusschatten bis zu 39 % der Thoraxbreite als normal, solche über 43 % als überdurchschnittlich vergrößert bezeichnet. In unserem Untersuchungsgut betrugen

die Trypanosomen zwischen 54,8% und 43 %. Die Kontrollgruppe dagegen variierte zwischen 38,9 % und 27,8 %.

Material

Zur Ausführung der Geldiffusion nach OUCHTERLONY haben wir uns eigens dafür e.n Stanzgerät anfertigen lassen. Weiter kamen zur Anwendung: Mikropipetten 0,1 ml mit Unterteilungen auf 0,001 ml für die zu untersuchenden Seren und Antiseren. Als Trägersubstanz diente Bein-Agar der Behringwerke, Marburg. Als leitendes Medium verwandten wir Phosphat-Puffer nach SÖRENSEN mit einem p H von 7,3. Zur Präzipitationsreaktion benutzten wir Anti γ A-Globulin-Serum und Anti γ-Makroglobulin-Serum von Kaninchen von den Behringwerken in Marburg. Das Auswaschen der mit Azovarmin gefärbten Präparate geschah mit einer Lösung, die außer Aqua dest. und Methanol im Verhältnis 1 : 1 noch 0,5 % Eisessig enthielt.

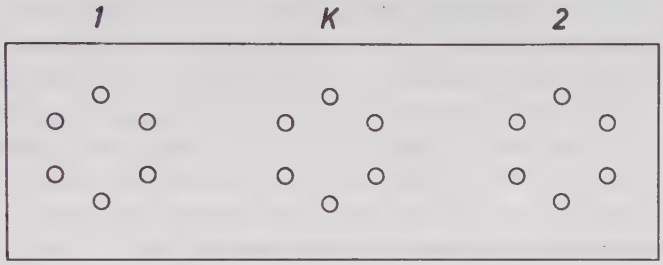
Methode

An dieser Stelle seien noch kurz andere Methoden zur semiquantitativen Erfassung der Serumglobuline genannt: Seit Kurzem ist die durch die Firma Hyland im Handel befindliche Methode erwähnenswert. Prinzip: Bei den Immundiffusionsplatten ist das Antiserum in einen Agargel inkorporiert. In die Aussparungen des Agargels wird das Antigen gebracht. Es diffundiert in das Medium und bildet einen Präzipitationsring. Der Durchmesser des Ringes ist von der Konzentration des zu untersuchenden Antigens abhängig. Jede Immundiffusionsplatte enthält 6 Aussparungen, von denen 3 für die verschiedenen Verdünnungen des mitgelieferten, gepoolten, standardisierten Normalserums benutzt werden. Somit wird eine Platte dazu benutzt, eine Standardkurve anzufertigen und gleichzeitig 3 unbekannte Seren zu untersuchen.
Mit Hyland-Platten kann man γ G-Globulin, γ A- und γ M-globulin, Transferrin, Serumplasmin und β_{1C}/β_{1A} Globulin

quantitativ bestimmen.
Die Mancini-Platten, die nach dem gleichen Prinzip arbeiten, werden von den Behringwerken in Marburg hergestellt. Ferner kann jetzt noch nach der ähnlichen Methode von LAURELL gearbeitet werden. Die Sephadex- G- 200-Methode beruht auf der Basis von "cross-linked dextrane". Die Fraktionierung der Proteine ist dem molekularen Siebeeffekt zuzuschreiben und macht die Trennung der einzelnen Globuline möglich. Einige ml des zu untersuchenden Serums werden auf eine Sephadex-Säule gebracht. Das durchlaufende Serum wird gespalten und in einem Fraktionskollektor gesammelt. Der Kollektor ist mit einer automatischen Registration versehen, der bei einer Lichtabsorption von 2537 Å arbeitet und die Eiweißkonzentrationen in den einzelnen Teströhrchen anzeigt.
Wir haben uns jedoch für die zweidimensionale Immundiffusion nach OUCHTERLONY entschieden, weil die methodischen Schwierigkeiten bei Sephadex- G - 200 erheblich sind und eine lange Einarbeitungszeit erfordern. Mit den Immundiffusionsplatten konnten wir nicht mehr arbeiten, weil sie erst nach Abschluß unserer Versuche verfügbar waren.
Das entnommene Blut wurde, nachdem es für etwa 3 - 4 Stunden gestanden und sich abgesetzt hatte, 10 Minuten bei 1500 U / min. zentrifugiert. Danach wurde das Serum abpipettiert. Wir stellten durch Zugabe von physiologischer NaCl von den zu untersuchenden Seren eine geometrische Verdünnungsreihe her, die mit 1/1 begann. Dazu wurde, mit Ausnahme des ersten, das 0,2 ml Serum enthielt, jedes Reagenzröhrchen mit 0,1 ml NaCl beschickt. Aus dem ersten wurden nun 0,1 ml auf das zweite überpipettiert. Es wurde nun gut durchgemischt und davon wiederum 0,1 ml auf das nächste Röhrchen übertragen usw., bis schließlich die gewünschte Verdünnung hergestellt war.

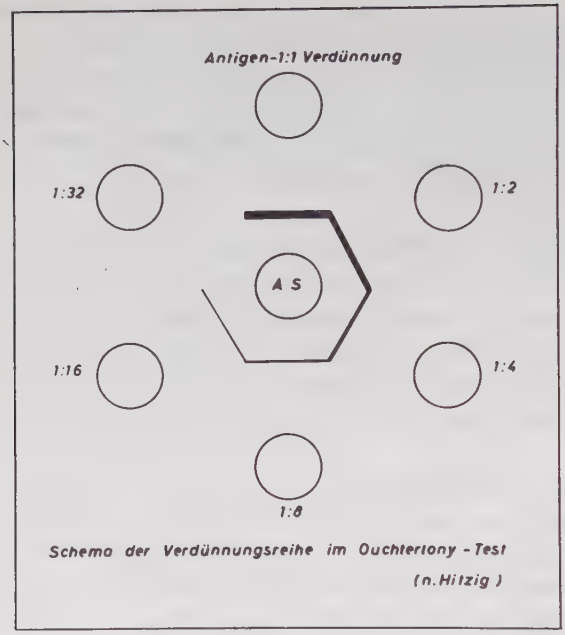
Ausführung der Immundiffusion nach OUCHTERLONY (n. HITZIG)

Zunächst einige Bemerkungen zur OUCHTERLONY-Methode. Das Prinzip besteht darin, daß Antigen und Antiserum in einer neutralen Agarplatte von ausgestanzten Reservoiren aus gegeneinander diffundieren. Am Ort optimaler Konzentration entstehen Präzipitationslinien.



Anordnung der Rosetten auf dem Objektträger bei der Doppel = bestimmung (1 und 2) sowie der Kontrolle (K)

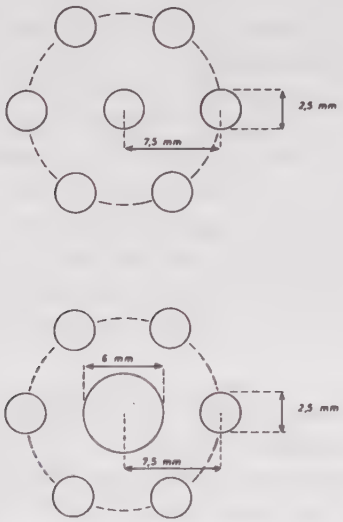
Bei Verwendung von geometrischen Reihen des Antigens ist die Fehlerbreite sehr groß. Sie kann aber bei Doppelbestimmungen, wie wir sie auf Anregung von HITZIG durchgeführt haben, auf 16 bis 26 % reduziert werden. Um Unregelmäßigkeiten in der Diffusion auszuschalten, haben wir bei jeder Bestimmung ein Normalserum (K) in einer dritten Rosette auf dem gleichen Objektträger mitgeführt (BÜTLER).



Schema der Verdünnungsreihe im Ouchterlony-Test (n. Hitzig)

Unsere Resultate haben wir in der Verdünnungsstufe angegeben, bei der gerade noch eine Präcipitationslinie erkennbar war. Es handelt sich hier also um eine semiquantitative Bestimmung. Von Angaben in g % haben wir Abstand genommen, weil die Fehlerbreite dadurch noch größer werden würde. Mit der Angabe von Titerstufen wird der Grenze der methodischen Leistungsfähigkeit gebührend Rechnung getragen. (HITZIG). Der Vorteil dieser Methode ist der geringe Materialbedarf und der geringe technische Aufwand.
Reinagar, dem zum Schutze gegen Bakterien Cialit zugesetzt worden war, wurde in einer Konzentration von 1,5 % bis zur Bildung einer klaren Lösung auf 100°C erhitzt.

In flüssigem Zustand trugen wir ihn dann zu jeweils 3 ml auf vorher bezeichnete und entfettete Objektträger auf, die eine vollkommen waagrechte Unterlage hatten. Bis zum völligen Erstarren blieben die Plättchen in einer feuchten Kammer liegen. Die Rosetten wurden mit Hilfe eines speziell dafür konstruierten Gerätes ausgestanzt. Um Unregelmäßigkeiten in der Diffusion auszuschalten, haben wir -wie schon erwähnt- drei Rosetten auf dem gleichen Objektträger ausgestanzt, (BÜTLER) und in der mittleren Rosette ein Normalserum mitlaufen lassen. Die zentrale Ausstanzung war von 6 anderen umgeben, die einen Durchmesser von 2,5 mm und einen Abstand von je 7,5 mm hatten. Diese Anordnung benutzten wir zur Bestimmung von γ M-Globulin. Hier waren alle Reservoire für die Reagentien gleich groß. Nach HITZIG hat aber diese Anordnung Nachteile, wenn es sich um kleinmolekulare und rasch diffundierende Antigene handelt. Deshalb wurde das zentrale Antiserumloch für γ A auf einen Durchmesser von 6 mm vergrößert, um konstante Ergebnisse zu erhalten.



Maße des verwendeten Stanzgerätes für die Ouchterlony - Methode (n.Hitzig)

Die beiden anderen Rosettenmuster wurden jeweils für eine Doppelbestimmung benutzt. Mit einer angeschliffenen Kanüle wurden die ausgestanzten Agarzapfen durch leichten Sog entfernt und darauf geachtet, daß die Agarschicht nicht von der Unterlage abgehoben wurde.
In das große zentrale Reservoir wurde Anti- γ A-Globulinserum eingefüllt, in das kleine Anti-γ Makroglobulinserum. In die umgebenden Reservoire wurden die zu untersuchenden Seren der Kinder in fallender Konzentration eingebracht. Die Seren wurden in die ausgestanzten Reservoire mit einer Mikropipette eingefüllt, und zwar aus technischen Gründen jeweils die gleiche Menge von 0,007 ml pro Reservoir. Es wurde mit der niedrigsten Konzentration der Verdünnungsreihe begonnen und dann durch Aufziehen und Ausblasen der nächst höheren Konzentration die Pipette wieder ausgespült.
Anschließend wurden die Objektträger in eine feuchte Kammer gebracht. Nach 24 $\pm$ 1/2 Std. hatten sich die Präcipitatlinien entwickelt. Nun wurden sie für mindestens 48 Stunden in physiologischer NaCl gewaschen, um vorhandene Proteine zu entfernen. Zum Trocknen wurden die Agarplättchen mit einem Filterpapierstreifen bedeckt, einige Minuten im Warmluftstrom und anschließend vollständig an der Luft getrocknet. Vor dem Färben wurden die Objektträger für 5 Minuten in 2%ige Essigsäure gelegt und anschließend für 15 Minuten in Azokarmin gefärbt. In einer Methanol-Eisessiglösung wurde dann entfärbt, die Präparate getrocknet und im Warmluftstrom der Agar kurz angeschmolzen. Die Beurteilung der angefärbten Präcipitationslinien erfolgte mit bloßem Auge.

Ergebnisse

In Tabelle 1 und 2 sind unsere Untersuchungen zusammengestellt. Wir haben unsere Ergebnisse statistisch ausgewertet und folgendes gefunden: Eine Abhängigkeit zwischen dem Alter der Kinder und der jeweiligen Titerhöhe der untersuchten γ-Globuline wurde mit Hilfe des

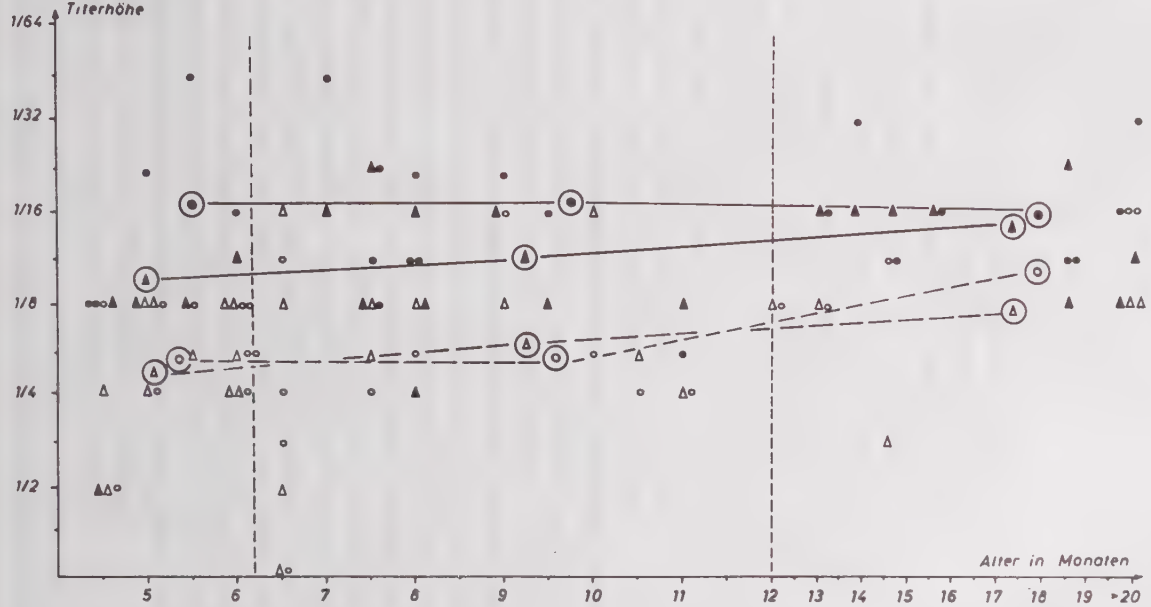
Spearmannschen Korrelations-Koeffizienten r_s geprüft. Die Hypothese, daß keine Abhängigkeit zwischen diesen beiden Größen besteht, konnte nicht verworfen werden.

r_{s1}=-0,2171; P≥ 0,05[+] - r_{s2}=-0,1306; P≥ 0,05

r_{s3}=-0,2301; P≥ 0,05 - r_{s4}=-0,2547; P≥ 0,05

In Wahrheit besteht zwar eine Altersabhängigkeit von der Titerhöhe der Immunglobuline, diese konnte jedoch aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht nachgewiesen werden. Der Altersaufbau der Kontrollgruppe entspricht weitgehend dem der Kinder mit Thymushyperplasie. Daraufhin verglichen wir die mittlere Titerhöhe von γ M bzw. γ A der Kinder mit vergrößertem Thymusschatten mit der entsprechenden bei Kindern mit normal großem Thymusschatten. Dabei stellte sich heraus, daß die mittlere Titerhöhe bei Kindern mit großem Thymusschatten hoch signifikant gegenüber der bei Kindern mit normal großem Thymusschatten verringert war. (P≤ 0,001)
Die Berechnung erfolgte mit Hilfe des MANN-WHITNEY-Testes. Die gefundenen Ergebnisse sind in dem Schaubild dargestellt.

[+]Das Signifikanzniveau wurde generell mit 0,05 = 5% angenommen.



Vergleichende Untersuchung der Immunglobuline γA und γM bei Kindern mit auffallend großem Thymusschatten und entsprechenden Normalkontrollen

IV. BESPRECHUNG

Bei unseren Untersuchungen stellte sich heraus, daß die Immunglobuline γM und γA bei einem großen Teil der Kinder mit vergrößertem Thymus gegenüber Normalwerten gleichaltriger Kinder vermindert sind. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen von FUNCK, der bei immunoelektrophoretischen Analysen der Immunglobuline bei Kindern mit vergrößertem Thymusschatten eine Verminderung der γM und γA Fraktion bei beinahe 2/3 der Kinder feststellte. Außerdem fand HECKER, daß im Vergleich zu Kindern mit normalem Thymusbefund Staphylokokken-Antikörper bei Kindern mit großem Thymusschatten signifikant verringert sind. Diese Ergebnisse zeigen, daß bei einem vergrößerten Thymus, die Ausbildung eines regelrechten Immunglobulinmusters nicht gegeben ist. Wenn man die Bedeutung des Thymus für den Aufbau eines funktionstüchtigen Immunglobulinspiegels in Rechnung stellt, muß man in diesem Fall von einer funktionellen Insuffizienz des Organs sprechen. Die Vergrößerung des Thymus wäre dann in diesem Zusammenhang als kompensatorische Hyperplasie zu deuten. Parallel damit läuft eine erhöhte und zum Teil chronisch rezidivierende Infektanfälligkeit, wie sie die klinische Erfahrung lehrt, und die Verminderung der Immunglobuline glaubhaft werden läßt. SCHAHBASIAN hat kürzlich Nachforschungen über das Schicksal von Säuglingen mit röntgenologisch nachgewiesenem großen Thymusschatten angestellt und fand heraus, daß die Anzahl der Infektionsfälle bei Kindern mit vergrößertem Thymus rund 5-fach höher als bei den infektanfälligen Kindern einer entsprechenden Kontrollgruppe ist. In bezug auf diese Ergebnisse scheint der Begriff des Status thymolymphaticus gar nicht so weit hergeholt zu sein.
Es wird vielfach angenommen, daß der Zustand eines vergrößerten Thymus nur relativ kurze Zeit anhalten würde. Wir haben jedoch Untersuchungen bei 13 Säuglingen mit

röntgenologisch nachgewiesenem großen Thymusschatten gemacht und festgestellt, daß bei 8 dieser Säuglinge die Größe des Thymusschattens im Gegensatz zu den bisherigen Vorstellungen konstant geblieben war, (siehe Tab. 5) und zwar über einen Zeitraum von 4,5 - 9,5 Monaten. Offensichtlich ist es auch nicht so, wie vielfach angenommen, daß der Thymusschatten bei jedem banalen Infekt eine beträchtliche Variabilität zeigt. Der prozentuale Anteil des Mittelschattens an der gesamten Thoraxbreite hatte sich natürlich verkleinert, da von den beiden Größen mit dem zunehmenden Alter ja nur die Thoraxbreite zugenommen hatte. Es hat auch den Anschein, daß sich die Titerhöhen der Antikörper allmählich der Norm angleichen, wenn der Zustand eines vergrößerten Thymus eine längere Zeit bestanden hat. (Tab. 5) Zusammenfassend läßt sich also vermuten, daß eine vergrößerte Thymusdrüse als ein Symptom einer Abwehrschwäche aufzufassen und somit als krankhafter Zustand zu deuten ist. Man muß sich aber auch vor Augen halten, daß die Thymusgröße schon normalerweise großen Schwankungen unterworfen ist, und daß sie auf einen Antigenreiz im allgemeinen zunimmt. Deshalb haben wir auch in Tabellen 3 und 4 die Erkrankungen der untersuchten Kinder in bezug auf den Zeitpunkt unserer Untersuchung zusammengestellt.

V. Zusammenfassung:

Wie die Arbeiten über den Thymus in den letzten Jahren gezeigt haben, kommt ihm bei dem Aufbau eines funktionstüchtigen Immunsystems eine zentrale Bedeutung zu. Hierbei nimmt der Thymus eine Schlüsselstellung für die Lymphopoese und für den Erwerb der physiologischen Immunitätsreaktion ein. Deshalb läßt eine Veränderung dieser Drüse eine Auswirkung auf die Abwehrkraft des Körpers vermuten.

Bei unseren Untersuchungen über die Bedeutung einer auffallenden Thymusgröße im Säuglingsalter, kamen wir zu folgenden Ergebnissen:

1) Bei einer weitgehend standardisierten Aufnahmetechnik ist die Thymusgröße eine konstant feststellbare Eigenschaft des Organs. Nachuntersuchungen haben gezeigt, daß die Größe des Thymusschattens auch über einen längeren Zeitraum konstant geblieben war. Außerdem zeigte sich, daß der Thymusschatten nicht bei jedem banalen Infekt eine beträchtliche Variabilität zeigt.
2) Die mittleren Titerhöhen von γ A bzw. γ M der Kinder mit vergrößertem Thymus waren im Vergleich zu den entsprechenden bei Kindern mit normalem Thymusbefund nach der statistischen Auswertung noch signifikant verringert.
   Dazu untersuchten wir mit Hilfe der Ouchterlony-Methode die γ M und γ A-Globuline bei 26 Säuglingen mit röntgenologisch nachgewiesenem großen Thymusschatten (Mittelschattenbreite über 43%) und stellten ihnen 23 Säuglinge in der gleichen Altersgruppierung mit röntgenologischem Normalbefund gegenüber.
   (Mittelschattenbreite unter 39%)
3) Bei einigen Kindern mit vergrößertem Thymus mündet dieser Befund in ein Antikörpermangelsyndrom in Form einer ausgeprägten Dysgammaglobulinämie. (s. Tab. 1)

4) Im Vergleich zu Kindern mit normalem Thymusbefund sind Antikörper gegen ubiquitär auftretende Keime bei Kindern mit großem Thymusschatten signifikant verringert. (HECKER)
5) In den späteren Lebensjahren ist die Anzahl der Infektionsfälle bei Kindern mit vergrößertem Thymus rund 5-fach höher als bei Kindern einer entsprechenden Kontrollgruppe (SCHAHBASIAN).

Damit ist erwiesen, daß Kinder mit einer Thymushyperplasie oft nicht in der Lage sind, eine gleichhohe Immunglobulinbildung hervorzubringen, wie Säuglinge mit "normalem" Thymusschatten. Daraus ergibt sich die klinische Folgerung, Kinder mit vergrößertem Thymus unter ärztlicher Kontrolle zu halten, um sie gegebenenfalls in richtiger Weise behandeln zu können.

Kinder mit vergrößertem Mittelschatten

Tabelle 1

Nr.	Alter in Monaten	Mittelschatten	Immunglobulintiter
1	4,5	54,2%	γ M 1/4-1/4 γ A 1/8-1/8
2	4,5	52,8%	γ M 1/2-1/2 γ A 1/2-1/2
3	5,0	53,0%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/8-1/8
4	5,0	54,1%	γ M 1/4-1/4 γ A 1/4-1/4
5	5,0	45,0%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/4-1/4
6	5,5	44,2%	γ M 1/8-1/4 γ A 1/8-1/8
7	6,0	43,8%	γ M 1/4-1/4 γ A 1/8-1/8
8	6,0	50,0%	γ M 1/4-1/8 γ A 1/4-1/4
9	6,0	50,4%	γ M 1/4-1/4 γ A 1/4-1/8
10	6,0	47,2%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/8-1/8
11	6,0	46,1%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/4-1/8
12	6,5	46,1%	γ M 1/2-1/2 γ A 1/2-1/4
13	6,5	51,8%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/8 -1/16
14	6,5	48,0%	γ M 1/1-1/1 γ A 1/1-1/1
15	6,5	53,0%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/4-1/4
16	7,5	54,8%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/4-1/4
17	8,0	43,0%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/4-1/8

Nr.	Alter in Monaten	Mittelschatten	Immunglobulintiter
18	9,0	51,6%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/16-1/16
19	10,0	49,6%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/8 -1/4
20	10,5	46,7%	γ M 1/4-1/8 γ A 1/4-1/4
21	11,0	52,8%	γ M 1/4-1/4 γ A 1/4-1/4
22	12,0	45,2%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/8-1/8
23	13,0	45,4%	γ M 1/8-1/8 γ A 1/8-1/8
24	14,5	45,6%	γ M 1/2-1/4 γ A 1/8-1/16
25	21,0	44,4%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/16
26	22,0	43,0%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/16

Kontrollen

Tabelle 2

Nr.	Alter in Monaten	Mittelschatten	Immunglobulintiter
1	4,5	38,8%	γ M 1/2 -1/2 γ A 1/8 -1/8
2	4,5	37,8%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/8 -1/8
3	5,0	38,9%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/32
4	5,5	38,0%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/32-1/64
5	6,0	34,9%	γ M 1/8 -1/16 γ A 1/16-1/16
6	7,0	34,0%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/32-1/64
7	7,5	30,6%	γ M 1/4 -1/8 γ A 1/8 -1/8
8	7,5	37,8%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/8
9	7,5	36,8%	γ M 1/16-1/32 γ A 1/16-1/32
10	8,0	37,6%	γ M 1/4 -1/4 γ A 1/8 -1/16
11	8,0	37,9%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/32
12	8,0	33,4%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/8 -1/16
13	9,0	33,0%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/16-1/32
14	9,5	38,8%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/16-1/16
15	11,0	36,0%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/4 -1/8
16	13,0	38,4%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/16-1/16
17	13,5	29,8%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/32-1/32

Nr.	Alter in Monaten	Mittelschatten	Immunglobulintiter
18	14,5	38,9%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/8 -1/16
19	15,5	28,1%	γ M 1/16-1/16 γ A 1/16-1/16
20	18,5	32,5%	γ M 1/16-1/32 γ A 1/8 -1/16
21	18,5	27,8%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/8 -1/16
22	24,0	30,9%	γ M 1/8 -1/16 γ A 1/16-1/16
23	26,5	37,3%	γ M 1/8 -1/8 γ A 1/32-1/32

Kinder mit vergrößertem Thymusschatten

Tabelle 3

Nr.	Alter in Monaten	Grund der Röntgenaufnahme	Erkrankungen in bezug auf die Blutentnahme	
			vorher	nachher
1	4,5	Nachuntersuchung nach Osteomyelitis	vor 1,5 Mon. Bronchitis u. Osteomyelitis	nach 2,5 Mon. Rippenosteomyelitis
2	4,5	Untersuchung wegen Fieberzustände	vor 1 Woche Fieberzustände	nichts bekannt
3	5,0	Nachuntersuchung nach Bronchopneumonie	vor 1 Woche Bronchopneumonie	nichts bekannt
4	5,0	Narkosefähigkeitsuntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
5	5,0	Narkosefähigkeitsuntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
6	5,5	Nachuntersuchung nach Bronchitis	vor 1 Monat asthmatoide Bronchitis	nach 3 Mon. asthmatoide Bronchitis Windpocken
7	6,0	Nachuntersuchung nach stationärer Behandlung	vor 1 Monat katarrhalischer Infekt, häufige Infekte	nichts bekannt
8	6,0	Poliklinische Untersuchung	vor 2,5 Mon. Pneumonie	nichts bekannt
9	6,0	Narkosefähigkeitsuntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
10	6,0	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion	nach 1 Woche leichter Infekt
11	6,0	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion	nach 2 Mon. Racheninfekt Dyspepsie
12	6,5	Poliklinische Untersuchung	vor 4 Mon. Pharyngitis	nichts bekannt
13	6,5	Routinemäßige Untersuchung	keine Infektion	nach 11 Tagen Infektion

Nr.	Alter in Monaten	Grund der Röntgenaufnahme	Erkrankungen in bezug auf die Blutentnahme	
			vorher	nachher
14	6,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt
15	6,5	Narkosefähigkeitsuntersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt
16	7,5	Narkosefähigkeitsuntersuchung	keine Infektion nach 6 Mon. Cataracta dermatogenes	leichte Bronchitis, Rhinitis
17	8,0	Nachuntersuchung nach Pharyngitis	vor 2 Wochen Rhinopharyngitis	nach 7 Mon. asthmatoide Bronchitis
18	9,0	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	keine Infektion
19	10,0	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	vor 5 Mon. Dyspepsie	nichts bekannt
20	10,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt
21	11,0	Poliklinische Untersuchung	vor 6 Mon. leichter unklarer Infekt	nichts bekannt
22	12,0	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt
23	13,0	Poliklinische Untersuchung	vor 7 Mon. Pneumonie	nichts bekannt
24	14,5	Nachuntersuchung nach Bronchitis	vor 10 Mon. Pneumonie vor 7 u. 1 Mon. Bronchitis	nichts bekannt
25	21,0	Nachuntersuchung nach Bronchitis	vor 4 Tagen Bronchitis	nach 3 Mon. asthmatoide Bronchitis
26	22,0	Nachuntersuchung nach Bronchitis	vor 1 Mon. Bronchitis	nichts bekannt

Kontrollen

Tabelle 4

Nr.	Alter in Monaten	Grund der Röntgenaufnahme	Erkrankungen in bezug auf die Blutentnahme	
			vorher	nachher
1	4,5	Poliklinische Untersuchung	vor 1 Monat Pyurie	nichts bekannt
2	4,5	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	nach 3 Mon. leichter Infekt
3	5,0	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	keine Infektion
4	5,5	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion	keine Infektion
5	6,0	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	keine Infektion
6	7,0	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	keine Infektion
7	7,5	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	vor 1,5 Mon. leichter Infekt	keine Infektion
8	7,5	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	vor 1,5 Mon. leichter Infekt	keine Infektion
9	7,5	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
10	8,0	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
11	8,0	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
12	8,0	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion Phenylketonurie	nichts bekannt
13	9,0	Routinemäßige Kontroll-untersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt

Nr.	Alter in Monaten	Grund der Röntgenaufnahme	Erkrankungen in bezug auf die Blutentnahme	
			vorher	nachher
14	9,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
15	11,0	Narkosefähigkeitsuntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
16	13,0	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion vor 4 Monaten Diabetes insipidus	nach 11 Mon. Rhinitis Dyspepsie
17	13,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	keine Infektion
18	14,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	nach 12 Mon. Balanitis
19	15,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	nichts bekannt	nichts bekannt
20	18,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
21	18,5	Poliklinische Untersuchung	keine Infektion Urogenitale Blutung unklare Genese	nach 2 Mon. unklares Fieber
22	24,0	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt
23	26,5	Routinemäßige Kontrolluntersuchung	keine Infektion	nichts bekannt

Nachuntersuchungen

Tabelle 5

	Mittelschatten im Alter von:		Zeitraum zwischen den Untersuchungen:
1	5,0 Monaten	9,3/4,6+ = 49,5%	9,5 Monate
	14,5 Monaten	12,7/4,5 = 35,5%	
2	3,5 Monaten	8,9/4,9 = 55,0%	7,0 Monate
	10,5 Monaten	10,8/5,0 = 46,4%	
3	2,5 Monaten	8,6/5,9 = 63,5%	4,5 Monate
	7,0 Monaten	11,9/6,0 = 50,3%	
4	5,5 Monaten	8,8/4,8 = 54,4%	4,5 Monate
	10,0 Monaten	10,1/3,5 = 34,4%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/16- 1/16
5	4,5 Monaten	10,3/5,9 = 57,2%	7,5 Monate
	12,0 Monaten	14,1/5,0 = 36,1%	γ M 1/8 - 1/16 γ A 1/32- 1/32
6	4,5 Monaten	9,4/5,0 = 53,2%	9,5 Monate
	14,0 Monaten	14,2/5,1 = 35,9%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/16- 1/16
7	10,5 Monaten	11,9/5,6 = 47,0%	6,0 Monate
	16,5 Monaten	12,5/5,1 = 40,9%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/8 - 1/8
8	7,0 Monaten	10,1/5,0 = 50,0%	7,0 Monate
	14,0 Monaten	12,3/4,1 = 33,4%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/16- 1/32
9	6,5 Monaten	8,8/4,2 = 47,7%	8,5 Monate
	15,0 Monaten	10,9/3,1 = 28,5%	γ M 1/4 - 1/4 γ A 1/1 - 1/2
10	8,0 Monaten	11,2/5,9 = 52,5%	6,5 Monate
	14,5 Monaten	12,3/5,6 = 45,6%	γ M 1/2 - 1/4 γ A 1/8 - 1/16

+Dabei bedeutet die erste Zahl die Thoraxbreite, die zweite Zahl die Breite des Mittelschattens, jeweils in Höhe der 3. Rippe bei etwa gleichem Zwerchfellstand.

Mittelschatten im Alter von:		Zeitraum zwischen den Untersuchungen:
11	7,0 Monaten 10,1/4,9 = 49,0%	6,0 Monate
	13,0 Monaten 11,7/5,3 = 45,4%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/8 - 1/8
12	12,5 Monaten 10,6/5,2 = 49,0%	10,0 Monate
	22,5 Monaten 11,2/4,0 = 35,6%	γ M 1/8 - 1/8 γ A 1/64- 1/64
13	4,0 Monaten 8,8/5,4 = 61,0%	7,0 Monate
	11,0 Monaten 11,4/6,0 = 52,8%	γ M 1/4 - 1/4 γ A 1/4 - 1/4

Literaturverzeichnis

Adler, E. und Gehrmann, G.:
Blutkrankheiten nach Thymus-Tumorexstirpation
Dtsch. Med. Wschr. 921,423-425 (1967)

Barandun, S.:
Das Antikörpermangelsyndrom
Basel, Schwabe (1959)

Bierich, J., Ramashastry, R. und Kracht, J.:
Neue Untersuchungen zur Entstehung der Thymushyperplasie
64. Tagung der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde Berlin. 5. bis 7. Sept. 1966 und Monatsschrift für Kinderheilkunde 115,310 (1967)

Büchner, M. und Gehrmann, G.:
Besondere Formen des Thymussyndroms
Dtsch. Med. Wschr. 91,1105 (1966)

Burnet, F.M.:
Autoimmun disease-experimental and clinical
Proc.roy.Soc.Med. 55:619-626 (1962)

Castleman, B.:
Thymectomy for myasthenia gravis,
hsg van Viets, H.R., Schwab P.S. (Springfield 1960)

Coons, A.H. and Kaplan M.H.:
Localization of antigen in tissue cells
II.Improvements in method for detection of antigen
by means of fluorescent antibody.
J.Exp.Med. 91:1-13 (1963) zit. n. Merler

Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., South, M.A.
and Good, R.A.:
The funktion of the thymussystem and the
bursasystem in the chicken.
J.Exp.Med. 123,75 (1966)

Cooper, M.D., Peterson, R.D.A., Good, R.A.:
Nature (London) 205,143 (1965) zit. n. Günther

Cottier, H.:
Zur Histopathologie des Antikörpermangelsyndroms
Schweiz Med. Wschr. 88:82-86 (1958)

Cross, M., Davies, A.J.M., Doe, B., Leuchars, E.:
Nature (London) 203,1239 (1964)

Funck, H.:
Diss. Tübingen (1966)

Gafni, J., Michaeli, D. und Heller, H.:
Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma
New.Eng. I.Med. 263:536 (1960)

Gitlin, D., Janeway, C.A., Apt, L., Craig, J.M.:
Agammaglobulinemia in cellular and humoral aspects of the hypersensitive states, ed. H.S. Lawrence
Hoeber - Harper, New York (1959)

Gitlin, D., Kumate, J., Urrusti, J. and Morales, C.:
The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus
J.clin.Invest, 43,1938 (1964)

Good, R.A., Dalmasso, A.P., Martinez, C., Archer, O.K., Pierce, J.C. and Papermaster, B.W.:
The role of the thymus in developement of immunologic capacity in rabbits and mice.
J.Exp.Med. 116,773 (1962) zit. n. Janeway

Good, R.A., and Gabrielsen, A.E.:
The thymus in immunbiology.
New York: Hoeber 1964

Günther, O.:
Die thymoiden Organe des Immunitätssystems.
Dtsch.Med.Wschr. 91,87 (1966)

Hecker:
Diss. Tübingen (1966/67)

Hitzig, W.H., und Willi, H.:
Hereditäre lymphoplasmocytäre Dysgenesie ("Alymphocytose mit Agammaglobulinaemie")
Schweiz. Med. Wschr. 52:1625-1633 (1961)

Hitzig, W.H.:
Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Springer Verlag 1963

Hitzig, W.H.:
Int. Arch. Allergy 19, 145, 284 (1961)

Ishizaka, K. and Ishizaka, T.:
Physiochemical properties of reagenic antibody.
I. Association of reagenic activity with immunoglobulin other than γA or γG-globulin.
J. Allerg. 37:169-185 (1966)

Jankovic, B.D., Waksman, B.H. and Arnason, B.G.:
Role of the thymus in immun reactions in rats.
I. The immunologic response to bovine serum albumin (antibody formation, Arthus reactivity, and delayed hypersensitivity) in rats thymectomized or splenectomized at various times after birth.
J. Exp.Med. 116,159 (1962) zit. n. Janeway

Janeway, C.A.:
The immunological system of the child.
Part I: Development of immunity in the child.
Arch.Dis.Child 41,358 (1966)

Mac Lean, L.D., et al.:
Thymic tumors and acquired agammaglobulinemia:
A clinical and experimental study of the immune response.
Surgery 40:1010 (1955)

Marchalonis, J. and Edelman, G.M.:
Phylogenetic origin of antibody structure.
I. Multichain structure of immunoglobulins in smooth dogfish.
J.Exp.Med. 122:601-618 (1965) zit. n. Merler

Marget, W., Sproll, G. und Fendel, H.:
Immunglobulins in lactans with persistent widening of the upper mediastinal shadow.
XI. Internationaler Pediatr. Kongress in Tokio. Nov. 1965

Marget, W., Fenner, G. und Funck, H.:
Thymushyperplasie und Antikörperbildung,
aus "Monatsschrift für Kinderheilkunde."
Band 113, Heft 4, S. 166-168 (1965)

Miller, J.F.A.P.:
Immunological function of the thymus.
Lancet, 2,248 (1961) zit. n. Janeway

Miller, J.F.A.P. und Dukor, P.:
Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stand der Forschung,
Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. (1964)

Miller, J.F.A.P. and Nossal, G.J.:
V. Antigen in immunity.
VI. Phagocytic reticulum of lymphnode follicles.
J.Exp.Med. 120:1075-1086 (1964)

Merler, E.P.H.P. and Rosen, F.S.:
The gamma globulins.
I. the structure and synthesis of the immunoglobulins.
The New Engl. Journal of Med. 536 (1966)

Metcalf, D.R. Wakonig-Vaartaja:
Proc.soc.exp.Biol. (N.y.) 115 (1964) 731 zit.n. Günther

Metcalf, D.:
The thymus lymphocytosis stimulating factor
and its relation to lymphatic leukemia.
Canad. Cancer conf. 3:351-366 (1959) zit.n. Miller, Dukor

Mueller, A.P., Wolfe, H.R. and Meyer, R.K.:
Precipitin production in chickens.
XXI. Antibody Production in bursectomized
chickens and in chickens injected with 19-nortestosterone
on the 5th day of incubation.
J. Immunol. 85:172-179 (1960) zit.n. Miller, Dukor

Osoba, D. and Miller, J.F.A.P.:
The lymphoid tissue and immune responses of neonatally
thymectomized mice, bearing thymus tissue in millipore
diffusion chambers.
J.Exp.Med. 119,177 (1964) zit.n. Günther

Peterson, R.D.A., Cooper, M.D. and Good, R.A.:
The pathogenesis of immunologic deficiency diseases.
Am.J.Med. 38:579 (1965)

Rowe, D.S. and Fahey, J.L.:
New class of human immunoglobulins.
I. Unique myeloma protein.
J.Exp.Med. 121:171-184 (1965)

Schahbasian, R.:
Diss. Tübingen 1966/67

Sherman, J.D. und Damashek, W.:
10. Internationaler Hämatologenkongress, Stockholm 1964

Stiehm, E.R. and Fudenberg, H.H.:
Serum levels of immune globulins in health
and disease. A survey. zit.n. Merler

Waksman, B.H., Arnason, B.G. and Jankovic, B.D.:
Role of the thymus in immun reaction on rats.
III. Changes in the lymphoid organs of thymectomized rats.
J.Exp.Med. 116:87-206 (1962)

Warner, N.L., Szenberg, A. and Burnet, F.M.:
The immunological role of different lymphoid
organs in the chicken.
I. Dissociation of immunological responsiveness.
Australian J.Exp.Biol.M.Sc., 40:373 (1962)

Wide, L., Bennich, H. Johannson, S.G.O.:
Diagnosis of allergy by an in-vitro test for
allergen antibodies:
Lancet, 1105,1158 (1967)

Herrn Prof.Dr. W.Marget danke ich für die Überlassung des Themas und für das jederzeit freundliche Entgegenkommen bei auftauchenden Fragen und Schwierigkeiten.

Herrn Prof.Dr. A.Kossel danke ich für die Übernahme des Correferates.

Herrn Dr.Fendel danke ich für die Hilfe bei der Auswertung der Röntgenbilder.

Herrn Dipl.-Math. W.Gulbinat vom Institut für Medizinische Biometrie (Direktorin Frau Prof.Dr.Geppert) danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Am 26. April 1938 wurde ich, Franz, Emil, Paul Jehs, in Kattowitz / Os. als Sohn des Arztes Franz Jehs und seiner Frau Charlotte, geb. Stiller, geboren. Nach der Flucht 1948, besuchte ich in Bisingen bzw. Hechingen die Volksschule, kam dann in das Staatliche Gymnasium in Hechingen und legte hier im Frühjahr 1959 die Reifeprüfung ab. Anschließend war ich ein Jahr als Wehrpflichtiger bei der Bundeswehr.

Im SS 1960 begann ich mein Medizinstudium in Tübingen und bestand hier im SS 1961 das Vorphysikum und im SS 1963 das Physikum.

Bis auf das WS 1963/64, das ich in Wien studierte, absolvierte ich alle klinischen Semester in Tübingen. Am 26. Januar 1967 bestand ich hier das medizinische Staatsexamen.

Druckbüro Frau Elly HUTH, 74 Tübingen